

Баялиева А.Ж.<sup>1</sup>, Шпанер Р.Я.<sup>2</sup>, Ганеева И.Р.<sup>2,3</sup>

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ФЕНТАНИЛОМ И ГАБАПЕНТИНА ПРИ ТЕРАПИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань;

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420101, Казань

Исследование проведено с целью сравнительной оценки эффективности использования трансдермальной терапевтической системы с фентанилом и габапентина при лечении головной боли у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. При оценке интенсивности головной боли у пациентов выявлено, что при сильной боли непосредственно после рентгенэндоваскулярной окклюзии наиболее приемлемым является использование трансдермального фентанила в сочетании с декскетопрофеном или парацетамолом, а комбинация габапентина и декскетопрофена/парацетамола лучше в случае возникновения головной боли в более отсроченном периоде.

**Ключевые слова:** послеоперационная боль, нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, габапентин.

**Для цитирования:** Баялиева А.Ж., Шпанер Р.Я., Ганеева И.Р. Сравнительная оценка эффективности трансдермальной терапевтической системы с фентанилом и габапентина при терапии головной боли. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2019; 13 (1–4): 5–9. DOI: 10.17816/1993-6508-2019-13-1-4-5-9.

**Для корреспонденции:** Баялиева Айнагуль Жолдошевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, Россия. E-mail: bayalieva1@yandex.ru.

Bayalieva A.Zh.<sup>1</sup>, Shpaner R.Ya.<sup>2</sup>, Ganeeva I.R.<sup>2,3</sup>

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH FENTANIL AND GABAPENTINE IN HEAD PAIN THERAPY

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, 420012, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

<sup>3</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, Republic of Tatarstan Russian Federation

The study was conducted to comparatively evaluate the effectiveness a transdermal therapeutic system with fentanyl and gabapentin in the treatment of headache in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. When assessing the intensity of headache in patients, it was found that with severe pain immediately after endovascular occlusion, the use of transdermal fentanyl with dexketoprofen or paracetamol is most acceptable, and the combination of gabapentin with dexketoprofen / paracetamol is better in case of headache in a more delayed period.

**Key words:** postoperative pain, non-traumatic subarachnoid hemorrhage, gabapentin.

**For citation:** Bayalieva A.Zh., Shpaner R.Ya., Ganeeva I.R. comparative evaluation of the effectiveness of the transdermal therapeutic system with fentanyl and gabapentine in head pain therapy. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2019; 13 (1–4): 5–9. (In Russ.). DOI: 10.17816/1993-6508-2019-13-1-4-5-9.

**For correspondence:** Ainagul Zh. Bayalieva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of anesthesiology and intensive care, disaster medicine, Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation. E-mail: bayalieva1@yandex.ru

**Information about authors:**

Bayalieva A. Z., <http://orcid.org/0000-0001-7577-3284>

Ganeeva I.R., <https://orcid.org/0000-0002-4230-3881>

Shpaner R.Ya., <http://orcid.org/0000-0002-1413-382X>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Contribution:

Data collecting and processing – Ganeeva I.R.

Text writing – Ganeeva I.R.

Text editing – Bayalieva A.Zh.

Study design – Shpaner R.Ya.

Received 14 May 2020

Accepted 31 May 2020

Последние Европейские рекомендации по лечению субарахноидального кровоизлияния (САК) показывают повышенное внимание на необходимость лечения боли у данной категории пациентов и выступают за разумное использование анальгетиков. В руководствах Американской кардиологической ассоциации (АНА) до сих пор не найти конкретных рекомендаций, нацеленных на оценку боли и её лечение [1, 2].

О механизмах возникновения головной боли при САК мало что точно известно, и поэтому существует множество гипотез. При САК головная боль может быть вызвана различными механизмами, включая:

- раздражение оболочек головного мозга,
- ангиоспазм,
- отёк головного мозга,
- повышение внутричерепного давления,
- местное воспаление,
- растяжение стенок артерий [3–6].

Есть основание предполагать, что САК-ассоциированная головная боль может быть нейропатического происхождения [7, 8].

Dhawal L.P. et al. из клиники Мейо выделяют несколько фаз течения и соответствующие каждой фазе механизмы головной боли при САК. Первая фаза протекает остро, непосредственно после излияния крови в субарахноидальное пространство и, вероятно, связана с растяжением кровеносного сосуда или раздражением мозговых оболочек. Вторая и третья фазы наступают позже и могут быть связаны с усилением вазоспазма и асептического менингита при накоплении продуктов распада крови [3].

Отсутствие окончательных знаний о механизмах развития головной боли при САК делает выбор фармакотерапевтических средств явной проблемой. К тому же пациенты нейрореанимации являются трудной популяцией отделения реанимации в отношении обеспечения адекватной анальгезии и седации с возможностью проведения частых оценок неврологического статуса, т. к. седация может маскировать незначительные ухудшения неврологического заболевания. В связи с этим необходим анальгетик, оказывающий только анальгетический эффект без побочных реакций, таких как тошнота, седация, угнетение дыхания и другие. К сожалению, в настоящее время не существует в природе такого препарата.

Кажущееся отсутствие внимания к боли у пациентов с САК, вероятно, происходит главным образом из-за рисков обезболивающей терапии, которые могут возникнуть у нейрохирургических больных в тяжёлом состоянии.

Целью исследования была оценка эффективности лечения головной боли у пациентов с нетравматическим САК (НСАК) после рентгенэндоваскулярной окклюзии аневризмы.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе отделения анестезиологии и реанимации № 3 ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» в период с 2011 по 2016 г. В исследование включены 57 пациентов, поступивших в клинику с диагнозом НСАК в остром периоде вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга, которым аневризму «выключали» из кровотока методом рентгенэндоваскулярной окклюзии (РЭО) под местной анестезией.

*Критериями включения служили:*

- наличие САК аневризматического происхождения;
- состояние пациентов при поступлении, соответствующее по шкале WFNS 1–3 степени тяжести;
- сохранность сознания не меньше 13–14 баллов по шкале комы Глазго;
- неосложнённый интра- и ранний послеоперационный период.

Оценивались 2 группы пациентов, сформированные в зависимости от использованной схемы мультимодального контроля боли:

1-я группа: 29 пациентов, у которых основу обезболивающей терапии составили габапентин плюс либо декскетопрофен, либо парацетамол;

2-я группа: 28 пациентов, у которых для купирования болевого синдрома использовали трансдермальную терапевтическую систему (ТТС), основным действующим веществом которого является фентанил плюс либо декскетопрофен, либо парацетамол.

Препаратом резерва для купирования умеренной или сильной боли в обеих группах был трамадол.

**Таблица 1. Распределение пациентов по тяжести состояния при поступлении согласно шкалам WFNS, Фишера и ВАШ**

Показатель	1-я группа (%)	2-я группа (%)
<b>WFNS</b>		
1	12 (41,4)	10 (35,7)
2	12 (41,4)	12 (42,9)
3	5 (17,2)	6 (21,4)
<b>Шкала Фишера</b>		
1	1 (3,5)	-
2	13 (44,8)	13 (46,4)
3	14 (48,2)	14 (50)
4	1 (3,5)	1 (3,6)
<b>ВАШ</b>		
Сильная (5–6 баллов)	6 (20,7)	6 (21,4)
Сильнейшая (6–8 баллов)	18 (62,1)	15 (53,6)
Невыносимая (8–10 баллов)	5 (17,2)	7 (25)

Примечания: WFNS – World Federation Neurologic Surgeon scale; ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

При поступлении фиксировались интенсивность головной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), тяжесть состояния пациентов по шкале WFNS и выраженность субарахноидального кровоизлияния по данным компьютерной томографии (КТ) с помощью шкалы Фишера (табл. 1).

Средний возраст больных составил 47,5 года, количество мужчин составило 15 (26%), женщин – 42 (74%).

Преимущественно аневризмы сосудов головного мозга располагались в передней мозговой артерии:

- передней соединительной артерии (ПМА-ПСА) 32,9%;
- внутренней сонной артерии (ВСА) 23,9%;
- в средней мозговой артерии (СМА) 20,4%.

Хирургическое лечение выполнили либо в день поступления в клинику, либо на 1-е сут после поступления. Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила  $138 \pm 48$  мин. Длительность послеоперационного периода в реанимации в среднем составила  $3,2 (\pm 1,7)$  дня.

Эндоваскулярное выключение аневризмы производили под местной анестезией путём обкалывания места пункции 0,5% раствором прокаина.

Во время вмешательства осуществляли непрерывный контроль ЭКГ, ЧСС, неинвазивного артериального давления, сатурации крови, температуры тела и почасового диуреза, а также поддерживался речевой контакт с пациентом.

Об интенсивности головной боли судили по полученным значениям ВАШ. Оценку проводили при поступлении пациента в отделение анестезиологии и реанимации, затем сразу после РЭО аневризмы и в последующем через каждые 6 ч за весь период нахождения больного в реанимации. В протоколы исследования вводили суммарное значение баллов, полученное за сут. В обработку результатов были включены значения баллов ВАШ после оперативного вмешательства.

Обезболивающая терапия до операции во всех группах состояла из декскетопрофена 50 мг внутривенно каждые 8 ч, либо парацетамола по 1 г внутривенно капельно каждые 8 ч, при необходимости использовали внутривенно трамадол 50–100 мг в сут.

Все пациенты из 1-й группы примерно за 4 ч до операции перорально принимали габапентин в дозировке 600 мг, в послеоперационном периоде в качестве стартовой схемы приёма была выбрана доза 300 мг каждые 12 ч. В дальнейшем дозировка корректировалась индивидуально, в зависимости от эффективности препарата и развития побочных эффектов в виде угнетения сознания и дыхания. Суточная доза габапентина находилась в диапазоне от 300 до 900 мг.

Пациентам из 2-й группы трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) устанавливали за 12–17 ч до операции. ТТС представляет собой пластырь, обеспечивающий постоянное системное поступление фентанила (50 мкг/ч) в течение 72 ч. После первой аппликации пластыря концентрация фентанила в сыворотке возрастает постепенно, выравниваясь, как правило, между 12 и 24 ч, и затем сохраняется относительно постоянной в течение 72-ч периода времени.

В качестве второй составляющей обезболивающей терапии был либо парацетамол, либо декскетопрофен, выбор зависел от предпочтений лечащего доктора. Суточная доза парацетамола составила 3 г, декскетопрофена – 150 мг.

Согласно задачам исследования, необходимо выявить статистически достоверные различия между группами. Анализ проведён в пакете Statistica 10.0 по критерию Манна-Уитни.

## Результаты

При поступлении все пациенты жаловались на интенсивную головную боль, по ВАШ среднее значение составило  $8 (\pm 1,4)$ .

Динамика показателей интенсивности болевого синдрома и частота использования трамадола в послеоперационном периоде представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Динамика среднесуточных показателей интенсивности болевого синдрома

Группа	Кол-во пациентов	ВАШ		
		1-е сут	2-е сут	3-и сут
1-я	29	3,7 ± 1,0	3,1 ± 0,7	2,6 ± 0,8
2-я	28	3,8 ± 1,0	3,3 ± 0,8	2,7 ± 0,8

Таблица 3. Частота использования препарата резерва

Группа	Препарат резерва	1-е сут	2-е сут	3-и сут
1-я	Трамадол	4 (13,8%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)
2-я		8 (28,6%)	4 (14,3%)	2 (7,1%)

Среднее значение интенсивности болевого синдрома по ВАШ в 1-е сут после РЭО аневризмы в группе пациентов, получавших габапентин (1-я группа), составило  $3,7 \pm 1,0$ , в группе, где использовался трансдермальный фентанил (2-я группа), это значение было  $3,8 \pm 1,0$ , таким образом, достоверной разницы между ними не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Во 2-е и 3-и сут отмечалось снижение интенсивности боли в обеих группах, без достоверных различий в показателях ( $p > 0,05$ ).

Согласно данным таблицы 3, по требованию дополнительного обезболивания при недостаточном эффекте базовой терапии, использовали препарат резерва в 1-е сут после операции в 1-й группе у 4 (13,8%), во 2-й группе – у 8 (28,6%) пациентов. В последующие сут наблюдалось снижение в потребности резервного препарата во всех группах, более значимо в 1-й группе.

В таблице 4 показана динамика уровня сознания и степени седации по Ричмондской шкале седации и агитации (Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)) пациентов за время нахождения их в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне лечения головной боли.

Исходя из данных таблицы, видно, что в 1-й группе на момент поступления на долю пациентов в ясном сознании приходилось 69% (20 больных) случаев, в состоянии беспокойства (+1 балл) – 10,3% (3 пациента), в состоянии сонливости (-1 балл) – 20,7% (6 пациентов). В 1-е сут после эмболизации аневризмы на фоне лечения головной боли габапентином в ясном сознании находился 21 пациент (72,4%), а в состоянии сонливости – 8 больных (27,6%). На 2-е сут уровень сознания как ясный оценили у 23 (79,3%) пациентов, а в -1 балл по шкале RASS – у 6 (20,6%) пациентов. На 3-и сут

после операции без каких-либо проявлений нарушения сознания и поведения были 24 (82,8%) больных, а у 5 (17,2%) пациентов отмечалась сонливость, но это не мешало проведению своевременной оценке неврологического статуса.

Проведя сравнительную оценку показателей уровня сознания и адекватности поведения в день поступления в клинику среди пациентов 2-й группы, мы не выявили достоверных различий с 1-й группой. В ясном сознании (0 баллов) находился 21 (75%) пациент, в состоянии беспокойства (+1 балл) – 2 (7,1%) и в -1 балл степени угнетения сознания по шкале RASS оценили 5 (17,9%) пациентов. В 1-е сут после оперативного вмешательства не наблюдалось нарушения сознания в диапазоне агитации (+1 балл) и лёгкой седации (-2 балла). В состоянии сонливости были 6 (21,4%) больных, остальные 22 (78,6%) – в ясном сознании. На 2-е сут распределение показателей уровня сознания и степени седации было следующим образом: в сознании, спокойны были 24 (85,7%) пациента, что составило большинство, и 4 (14,3%) пациента были сонливы (-1 балл), но достаточно легко доступны контакту. На 3-и сут действия трансдермального фентанила изменений в динамике не наблюдалось.

Согласно проведённому статистическому анализу можно сделать следующие выводы: статистически достоверных различий по шкалам ВАШ и RASS между группами 1 и 2 не выявлено.

## Обсуждение

Таким образом, в группах пациентов, где использовали габапентин и трансдермальный фентанил, наблюдались относительно низкие показатели интенсивности боли (в 1-е сут  $3,7 \pm 1,0$  и  $3,8 \pm 1,0$  соответственно). В последующие сут наблюдалась тенденция снижения интенсивности болевого синдрома, что говорит об адекватности обезболивающего эффекта мультимодальных схем на основе габапентина и трансдермального фентанила. Статистически достоверной разницы не было выявлено ни в одни сут. Однако во 2-й группе в 2 раза чаще использовали резервный препарат (4 (13,8%) против 8 (28,6%).

На фоне приёма габапентина и использования ТТС с фентанилом после РЭО аневризмы распределение показателей уровня сознания и седации у всех пациентов было в диапазоне от 0 до -1. На всём протяжении послеоперационного периода в группе габапентина (1-я группа) наблюдалось наибольшее количество случаев состояния, характеризующегося оценкой -1 балл по шкале RASS (17,2% на 3-и сут), чем во 2-й группе (14,3%). В связи с этим целесообразно использовать ТТС с фентанилом

в 1-е сут после вмешательства для купирования острой и сильной головной боли, а в последующие сут отдать предпочтение габапентину, чтобы избежать негативных свойств опиоидных анальгетиков, в частности их способность индуцировать гипертальгезию, учитывая его умение снижать частоту формирования хронических послеоперационных болевых синдромов [9].

Проблема неустранимой послеоперационной головной боли у нейрохирургических больных и, как следствие, агитация и беспокойство, является актуальной, т. к. играет определённую роль в возникновении таких грозных осложнений, как отёк головного мозга, повышение внутричерепного давления и формирование послеоперационной гематомы. Использование габапентина и трансдермального фентанила, помимо обезболивающего действия, оказывает дополнительный благоприятный анксиолитический эффект.

## Заключение

Схемы мультимодальной анальгезии, сочетающие использование трансдермального фентанила плюс НПВС (и/или парацетамола), а также габапентина плюс НПВС (и/или парацетамола), показали себя эффективными при лечении головной боли после рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Применение ТТС с фентанилом предпочтительно в 1-е сут после РЭО для купирования острой и сильной боли.

Комбинация габапентина и декскетопрофена/парацетамола лучше в случае возникновения боли в более отсроченном периоде.

Мультимодальные схемы лечения головной боли на основе габапентина и трансдермального фентанила обладают умеренным седативным воздействием, которое не препятствует своевременной оценке неврологического статуса пациентов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов:

Сбор и обработка материала – Ганеева И.Р.

Написание текста – Ганеева И.Р.

Редактирование – Баялиева А.Ж.

Дизайн – Шпанер Р.Я.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Connolly E.S. Jr., Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R., Derdeyn C.P., Dion J., Higashida R.T. et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43 (6): 1711–37.
2. Steiner T., Juvela S., Unterberg A., Jung C., Forsting M., Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis*. 2013; 35: 93–112.
3. Dhakal L.P., Harriott A.M., Capobianco D.J., Freeman W.D. Headache and Its Approach in Today's NeuroIntensive Care Unit. *Neurocritical Care*. 2016; 25 (2): 1–15.
4. Armstrong F.S., Hayes G.J. Segmental cerebral arterial constriction associated with pheochromocytoma. *J. Neurosurg*. 1961; 18: 843–6.
5. Margolis M.T., Newton T.H. Methamphetamine ("speed") arteritis. *Neuroradiology*. 1971; 2: 179–82.
6. Trommer B.L., Homer D., Mikhael M.A. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke*. 1988; 19: 326–9.
7. Лиманский Ю.П. *Рефлексы ствола головного мозга*. Киев: Наукова думка; 1987: 239.
8. Saito K., Matsumoto M., Togashi H., Yoshioka M. Functional interaction between serotonin and other neuronal systems: focus on in vivo microdialysis studies. *Jpn. J. Pharmacol.* 1996; 70: 203–5.
9. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Габапентин: есть ли место антиконвульсантам в схемах лечения острой послеоперационной боли? (аналитический обзор). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2010; 4 (2): 5–12.

## REFERENCES

1. Connolly E.S. Jr., Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R., Derdeyn C.P., Dion J., Higashida R.T. et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43 (6): 1711–37.
2. Steiner T., Juvela S., Unterberg A., Jung C., Forsting M., Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis*. 2013; 35: 93–112.
3. Dhakal L.P., Harriott A.M., Capobianco D.J., Freeman W.D. Headache and Its Approach in Today's NeuroIntensive Care Unit. *Neurocritical Care*. 2016; 25 (2): 1–15.
4. Armstrong F.S., Hayes G.J. Segmental cerebral arterial constriction associated with pheochromocytoma. *J. Neurosurg*. 1961; 18: 843–6.
5. Margolis M.T., Newton T.H. Methamphetamine ("speed") arteritis. *Neuroradiology*. 1971; 2: 179–82.
6. Trommer B.L., Homer D., Mikhael M.A. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke*. 1988; 19: 326–9.
7. Limanskij Yu.P. *Refleksy stvola golovnogo mozga. [Reflexes of brain stem]*. Kiev: Naukova dumka; 1987: 239. (In Russian).
8. Saito K., Matsumoto M., Togashi H., Yoshioka M. Functional interaction between serotonin and other neuronal systems: focus on in vivo microdialysis studies. *Jpn. J. Pharmacol.* 1996; 70: 203–5.
9. Ovechkin A.M., Efremenko I.V. Gabapentin: is there a place for anticonvulsants in the treatment regimens for acute postoperative pain? (Analytic review). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2010; 4 (2): 5–12. (In Russian).

Поступила 14.05.2020

Принята к печати 31.05.2020